

高血圧の家族歴を有する若年正常血圧者の高インスリン血症に対する交感神経反応および血管反応に関する検討

金沢大学医学部医学科内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

山 田 素 宏

本態性高血圧発症に高インスリン血症が関与するか否かを明らかにするため、高血圧家族歴のある正常血圧者13例 (平均年齢 21.8 ± 0.9 歳) と家族歴のない正常血圧者16例 (20.6 ± 0.4 歳) を対象に、正常血糖高インスリンクランプ法 (クランプ) による高インスリン血症に対する交感神経反応と血管拡張反応を比較検討した。心電図を連続記録し、ストレーンゲージ・プレチスモグラフを用い下腿血流量を求め、下腿血管抵抗 (calf vascular resistance, CVR) を算出した。筋交感神経活動は、微小神経電図法を用い腓骨神経より導出し、1分間のバースト数 (burst rate, BR) と100心拍あたりのバースト数 (burst incidence, BI) を求めた。安静時血圧、心拍数、CVR、BI、BR、血糖値、血漿インスリン濃度には両群間で差はなかった。クランプにより血漿インスリン濃度は、家族歴のある群 $57 \pm 9 \mu\text{U/ml}$ 、ない群 $78 \pm 14 \mu\text{U/ml}$ へ有意に増加した (それぞれ $p < 0.01$)。クランプ後、両群とも心拍数は有意に増加したが、血圧には変化はみられなかった。CVR は、家族歴のない群でクランプ後有意に低下したが、ある群では有意な変化はなかった。クランプによる CVR の低下率は家族歴のある群 $-20 \pm 5\%$ 、ない群 $-41 \pm 5\%$ であり、家族歴のある群で有意に小であった ($p < 0.01$)。筋交感神経活動の高インスリン血症に対する反応では、家族歴のある群で BR、BI はいずれも有意に増加し、ない群で BR が有意に増加した。BR、BI の増加率は家族歴のある群 $126 \pm 20\%$ 、 $110 \pm 19\%$ 、ない群 $62 \pm 13\%$ 、 $48 \pm 12\%$ であり、いずれも家族歴のある群で有意に大であった (それぞれ $p < 0.01$)。クランプで求めたM値は家族歴のある群 $353 \pm 48 \text{ mg/m}^2/\text{分}$ 、ない群 $535 \pm 90 \text{ mg/m}^2/\text{分}$ であり家族歴のある群で有意に低下 ($p < 0.05$) し、インスリン抵抗性を示した。高血圧の家族歴のある若年正常血圧者では、高インスリン血症に対する血管拡張反応の障害と過度の交感神経反応の亢進がみられ、これらの成績はヒトにおいても高インスリン血症が高血圧発症の成因の一つとなる可能性を示唆している。

Key words family history, hypertension, hyperinsulinemia, sympathetic nerve activity, vasodilator action

インスリン抵抗性とは、骨格筋における糖の摂取に対するインスリンの作用に障害がみられる状態であり、代償的に血漿インスリン濃度の上昇すなわち高インスリン血症をきたす。この病態はインスリン非依存性糖尿病や肥満でみられ¹⁾、肥満を伴った高血圧患者の病因との関連が検討されてきた^{2,3)}。

一方、近年肥満を伴わない本態性高血圧症でも高頻度にインスリン抵抗性がみられ^{4,5)}、降圧薬により血圧を低下させてもインスリン抵抗性の改善がみられない場合があること⁶⁾が明らかとなった。また、高血圧の家族歴を有する正常血圧者では、家族歴のない正常血圧者に比較しインスリン抵抗性、高インスリン血症を示す⁷⁻¹⁰⁾が、腎血管性高血圧などの2次性高血圧ではインスリン抵抗性がみられないこと^{11,12)}が報告された。さらに、フルクトースの豊富な食餌を与えたラットではインスリン抵抗性、高インスリン血症と同時に血圧の上昇がみられ¹³⁾、この血圧の上昇はソマトスタチンの同時投与により抑制されること¹⁴⁾が示された。これらの疫学調査、動物実験の成績から、インスリン抵抗性、高インスリン血症が本態性高血圧発症の成因の一

つとなる可能性が想定され、いわゆるインスリン仮説が提唱されている¹⁵⁾。インスリンの昇圧機序としては、腎臓の尿細管におけるナトリウムと水の再吸収の促進^{16,17)}、交感神経活動刺激作用¹⁸⁾と血管平滑筋の増殖作用による血管肥大^{21,22)}が明らかにされている。しかし、ヒトでの正常血糖高インスリンクランプ法 (クランプ) による急性高インスリン血症^{23,24)}やイスでの長期間インスリン投与^{25,26)}では昇圧がみられないとの成績が報告された。これはインスリンの持つもう一つの重要な心血管作用である血管拡張作用^{27,28)}により、昇圧機序が相殺されたためと考えられている¹⁵⁾。

近年、肥満患者や高血圧患者では骨格筋における糖の摂取に対するインスリンの作用に障害がみられるのみならず、インスリンの血管拡張作用にも障害がみられることが報告された²⁹⁻³¹⁾。この成績は、遺伝的あるいは環境的に規定されたインスリンに対する血管反応性の差が昇圧に関与する可能性を示唆しており注目される。そこで今回著者は、高血圧の素因のないヒトではインスリンの昇圧作用は血管拡張作用により相殺され血圧は上

平成8年11月27日受付、平成8年12月26日受理

Abbreviations: BR, burst rate; BI, burst incidence; CBF, calf blood flow; CVR, calf vascular resistance; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; MBP, mean blood pressure; MSNA, muscle sympathetic nerve activity; SBP, systolic blood pressure; クランプ, 正常血糖高インスリンクランプ法

昇しないが、高血圧の素因のあるヒトではインスリンに対する交感神経反応の亢進と血管拡張反応の障害がみられ、高インスリン血症が高血圧の成因に関与するとの仮説をたて以下の検討を行った。すなわち、若年正常血圧者を対象に、クランプによる生理的範囲内での高インスリン血症に対する筋交感神経反応と末梢血管拡張反応を検討し、高血圧の家族歴の有無により比較した。

対象および方法

I. 対 象

29歳以下の若年正常血圧者29例を対象とした。対象は、標準体重の+10%以上の肥満がなく、病歴上特別な疾患の既往がみられず、かつ収縮期血圧 140mmHg、拡張期血圧 90mmHg 以下の健常者とした。男性16例、女性13例で、年齢は18から29歳 (21.1 ± 0.4 歳: 平均±標準誤差) であった。そのうち、一親等に高血圧の家族歴をもつ者13例を家族歴のある群、高血圧の家族歴をもたない者16例を家族歴のない群として比較検討した。家族歴の有無は、被験者への質問により行った。すなわち、両親のいずれかまたは両親ともに高血圧の既往があり降圧薬を服用しているか、検診時血圧が収縮期血圧 160mmHg、拡張期血圧 95mmHg 以上を示した者を家族歴ありとし、両親のいずれもが病歴上高血圧の指摘がなく、かつ検診時の血圧が収縮期血圧 140mmHg、拡張期血圧 90mmHg 以下であった者を家族歴なしとした。検査施行前全例に検査の説明を行い承諾を得た。

II. 方 法

検査は絶食下に施行した。安静仰臥位とした後、クランプ用に両側肘静脈にポリエチレン製カテーテルを挿入した。胸部に電極を装着し V₅ 誘導にて心電図を連続記録し、心電図より心拍数 (heart rate, HR) を求めた。血圧は自動血圧計リストミニ BP8800 (日本コーリン, 愛知) を用い、収縮期血圧 (systolic blood pressure, SBP) と拡張期血圧 (diastolic blood pressure, DBP) を求めた。平均血圧 (mean blood pressure, MBP) は、 $1/3 (SBP + 2 \times DBP)$ mmHg の式により算出した。

下腿血流量 (calf blood flow, CBF) はストレーンゲージ・ブレチスモグラフ SPG-16 (Meda Sonics, Mountain View, USA) を用い、静脈閉鎖法により測定した³²⁾。すなわち、大腿に静脈閉塞用のカフを巻き、下腿を挙上し心臓レベルより上方に保ち静脈を虚脱させた状態とした。下腿の最も太い部位にストレーンゲージを装着した後、大腿の静脈閉塞用カフを急速に 30 mmHg の圧まで加圧し、この際の動脈流入曲線を記録し、流入曲線の最大傾斜より血流量を求めた。CBF の測定は少なくとも 3 度以上行い、平均値を用いた。下腿血管抵抗 (calf vascular resistance, CVR) は平均血圧を CBF で除して求めた。

交感神経活動の評価は、骨格筋への交感神経節後線維の活動、すなわち筋交感神経活動 (muscle sympathetic nerve activity, MSNA) の記録により行った。MSNA の記録は、腓骨神経にて微小神経電図法を用い施行した³³⁾³⁴⁾。すなわち、1~5mA の電気刺激で腓骨神経の走行を同定した後、先端直径約 1μm、軸直径 100~200μm、インピーダンス 1~10MΩ のタングステン微小電極 (FHC, Bowdoinham, USA) を無麻酔下に、経皮的に刺入した。記録電極より 1~2cm 離れた部位に表面電極を置き、不関電極とした。導出した MSNA は、神経活動解析装置ニューロバック 4 (日本光電, 東京) にて増幅し、ブラウン管オシロスコープ上で観察するとともに、スピーカーで音としてモニターした。MSNA は多線維性の複合遠心性インパルスによるバースト活動として記録されるため、それをアナログ積分器を用いて全波整流積分した平均電位神経図 (mean voltage neurogram) を解析に用いた。MSNA の同定は、1) 心拍同期性、呼吸性変動がみられ、バルサルバ手技中のストレーン時に増加を示す、2) 支配筋の伸展により誘発され、皮膚をさすることにより誘発されない、3) 覚醒刺激により誘発されないことにより行い、皮膚交感神経活動と鑑別した。なお今回の検討では、1 分間のバースト数 (burst rate, BR), 100 心拍あたりのバースト数 (burst incidence, BI) を MSNA の指標とした。

クランプは、DeFronzo ら³⁵⁾の方法により人工臓臓を用いた。人工臓臓は21例ではバイオステーター GCIS (Ames,

Table 1. Clinical characteristics in subjects with and without a family history of hypertension

Subjects	Number of subjects	Age ($\bar{x} \pm$ SEM, years)	Sex (male : female)	Body mass index ($\bar{x} \pm$ SEM, kg/m ²)	Mean arterial pressure ($\bar{x} \pm$ SEM, mmHg)	M value ($\bar{x} \pm$ SEM, mg/m ² /min)
With a family history	13	21.8 ± 0.9	6 : 7	22.1 ± 0.7	81.1 ± 2.1	353 ± 48
Without a family history	16	20.6 ± 0.4	10 : 6	21.0 ± 0.5	78.9 ± 2.3	535 ± 90

* p<0.05 by Student's t test.

Table 2. Hemodynamic effects of insulin infusion in subjects with and without a family history of hypertension

Subjects		Heart rate ($\bar{x} \pm$ SEM, bpm)	Systolic arterial pressure ($\bar{x} \pm$ SEM, mmHg)	Diastolic arterial pressure ($\bar{x} \pm$ SEM, mmHg)	Calf blood flow ($\bar{x} \pm$ SEM, ml/100ml · min)	Calf vascular resistance ($\bar{x} \pm$ SEM, units)
With a family history	Baseline	62.8 ± 2.1	109.0 ± 2.9	67.0 ± 1.9	4.9 ± 1.1	27.4 ± 5.0
	Insulin	70.9 ± 3.0	111.1 ± 3.2	65.9 ± 2.8	6.9 ± 1.9	22.5 ± 4.6
Without a family history	Baseline	62.8 ± 1.5	108.0 ± 2.7	62.8 ± 2.7	5.8 ± 1.4	21.7 ± 3.0
	Insulin	68.6 ± 1.4	115.1 ± 3.6	64.8 ± 2.7	10.9 ± 3.4	12.5 ± 1.8

† p<0.05, ‡ p<0.01 by Student's t test.

* p<0.05 by Student's t test.

Mishawaka, USA), 8 例では人工脾臓 STG-22 (日機装, 東京) を使用した。両側肘静脈に挿入したポリエチレン製カテーテルの一方をインスリン, グルコース注入用に, 他方を血糖測定用に用いた。30分以上安静とした後, 血行動態, MSNA の測定

および血糖, 血漿インスリン濃度, 電解質用の採血を行い, その後クランプを開始した。インスリンは生合成ヒト二相性インスリン (Novo Nordisk, Bagsværd, Denmark) を用い, 1.1~3.0mU/kg/分で持続注入した。血糖値は, 人工脾臓

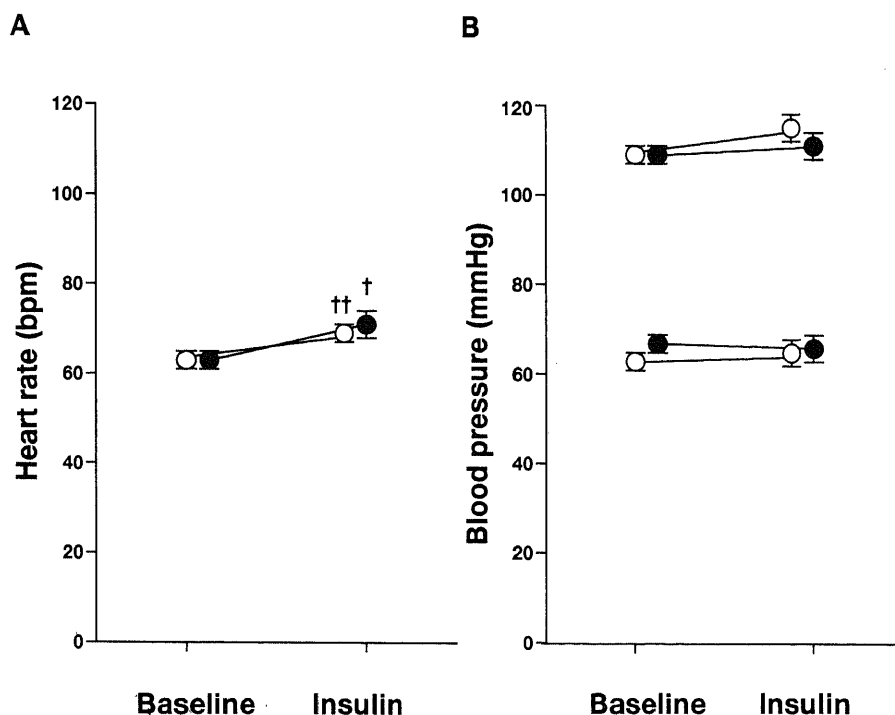


Fig. 1. Effects of insulin infusion on heart rate (A) and blood pressure (B) in subjects with a family history of hypertension (●) and subjects with no family history (○). Each point represents the mean and vertical bars indicate \pm SEM. Statistical difference between baseline and insulin; [†] $p < 0.05$, ^{††} $p < 0.01$.

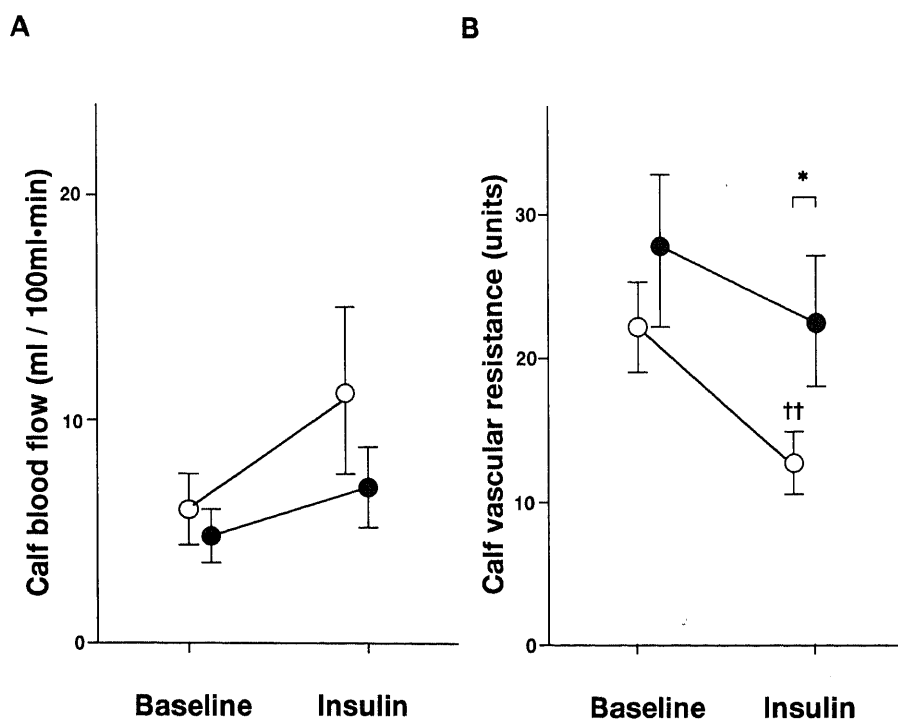


Fig. 2. Effects of insulin infusion on calf blood flow (A) and calf vascular resistance (B) in subjects with a family history (●) and subjects with no family history (○). Each point represents the mean and vertical bars indicate \pm SEM. Statistical difference between baseline and insulin; ^{††} $p < 0.01$. Statistical difference between subjects with and without a family history; ^{*} $p < 0.05$.

装置により1分毎に測定し、グルコース注入速度を自動的に補正することにより一定とした。クランプ中、インスリンによる低カリウム血症を防ぐため塩化カリウム（丸石、大阪）を4mM/時の速度で注入した。クランプは90分以上行い、90分後より血行動態諸指標、MSNAの測定および採血を行った。なお、クランプ90分以降のグルコース注入速度を体表面積で補正したM値を、インスリン感受性の指標とした。

Ⅲ. 統計学的検討

結果は平均±標準誤差 ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) で示した。統計学的検討は、家族歴のある群とない群の間では二標本t検定を用い、クランプ前後の比較では一標本t検定により行い、危険率が0.05未満を有意差ありとした。

成 績

Ⅰ. 臨床所見の比較

表1に両群の年齢、性別、体格指数、安静時平均血圧およびM値を示した。全例収縮期血圧140mmHg、拡張期血圧90mmHg以下であり、体格指数も24kg/m²以上の例はなかった。年齢、体格指数、平均血圧はいずれも両群間で差はなかった。

た。空腹時血糖、空腹時血漿インスリン濃度には両群間で差はなかったが（表3）、M値は高血圧の家族歴のある群 $353 \pm 48 \text{ mg/m}^2/\text{分}$ 、家族歴のない群 $535 \pm 90 \text{ mg/m}^2/\text{分}$ で、家族歴のある群で有意なインスリン感受性の低下がみられた ($p < 0.05$)。

Ⅱ. 血行動態指標に及ぼすクランプの影響

クランプによる血行動態指標の変化を表2に示す。安静時HRは両群間で差は認めなかった。クランプにより家族歴のある群では 62.8 ± 2.1 拍/分 (beats per min, bpm) から $70.9 \pm 3.0 \text{ bpm}$ へ、家族歴のない群では $62.8 \pm 1.5 \text{ bpm}$ から $68.6 \pm 1.4 \text{ bpm}$ へいずれも有意に増加した（それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$ ）が、増加の程度には両群間で差はなかった（図1A）。安静時収縮期血圧、拡張期血圧には両群間に差はなく、インスリン注入による収縮期血圧、拡張期血圧の有意な変化は両群いずれもみられなかった（図1B）。下腿末梢循環に及ぼすクランプの影響を図2に示す。安静時CBFは両群間で差はなかった。クランプによりCBFは家族歴のない群で $5.8 \pm 1.4 \text{ ml/100ml} \cdot \text{分}$ から $10.9 \pm 3.4 \text{ ml/100ml} \cdot \text{分}$ へ増加傾向 ($0.05 < p < 0.1$) を示したが、家族歴のある群ではCBFの増加はみられなかった。安静時CVRは両群間で差がなかったが、クランプにより家族歴

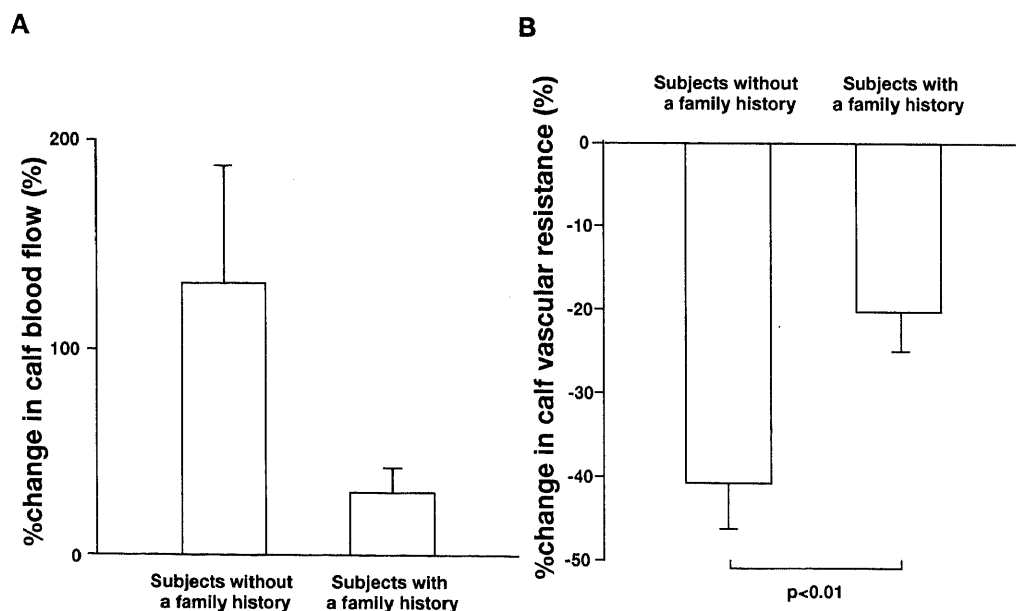


Fig. 3. Percent change in calf blood flow (A) and calf vascular resistance (B) during insulin infusion in subjects with and without a family history of hypertension. Results are expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

Table 3. Effects of insulin infusion on blood sugar, plasma insulin and muscle sympathetic nerve activity in subjects with and without a family history of hypertension

Subjects		Blood sugar ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, mg/dl)	Plasma insulin ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, $\mu \text{ U/ml}$)	Serum sodium ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, mEq/l)	Serum potassium ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, mEq/l)	Burst rate ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, bursts/min)	Burst incidence ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, bursts/100 beats)
With a family history	Baseline	86.5 ± 4.4	3.0 ± 0	140.0 ± 1.1	4.6 ± 0.2	11.5 ± 2.0	18.1 ± 3.0
	Insulin	72.6 ± 5.3	56.6 ± 9.0	140.0 ± 1.5	4.1 ± 0.3	23.8 ± 3.6	33.1 ± 4.4
Without a family history	Baseline	95.1 ± 6.4	4.0 ± 1.4	139.9 ± 0.8	4.7 ± 0.2	11.9 ± 1.6	19.4 ± 2.9
	Insulin	81.9 ± 7.9	78.4 ± 13.8	141.2 ± 1.1	4.3 ± 0.2	18.8 ± 3.0	27.0 ± 4.2

† $p < 0.05$, ‡ $p < 0.01$ by Student's t test.

のない群では 21.7 ± 3.0 単位から 12.5 ± 1.8 単位へ有意に低下した ($p < 0.01$)。一方、家族歴のある群では 27.4 ± 5.0 単位から 22.5 ± 4.6 単位へと有意な変化はなく、クランプ後の CVR は家族歴のない群に比較し有意に高値となった ($p < 0.05$)。

図 3 にクランプによる CBF, CVR の変化率の両群での比較

を示す。クランプによる CBF の増加率は家族歴のある群 $+32.6 \pm 8.8\%$ 、家族歴のない群 $+128.6 \pm 56.0\%$ であり、家族歴のない群で高い傾向 ($0.05 < p < 0.1$) がみられた。クランプによる CVR の減少率は家族歴のある群 $-20.3 \pm 4.9\%$ 、ない群 $-40.5 \pm 5.4\%$ であり、家族歴のない群で減少率は有意に大であった

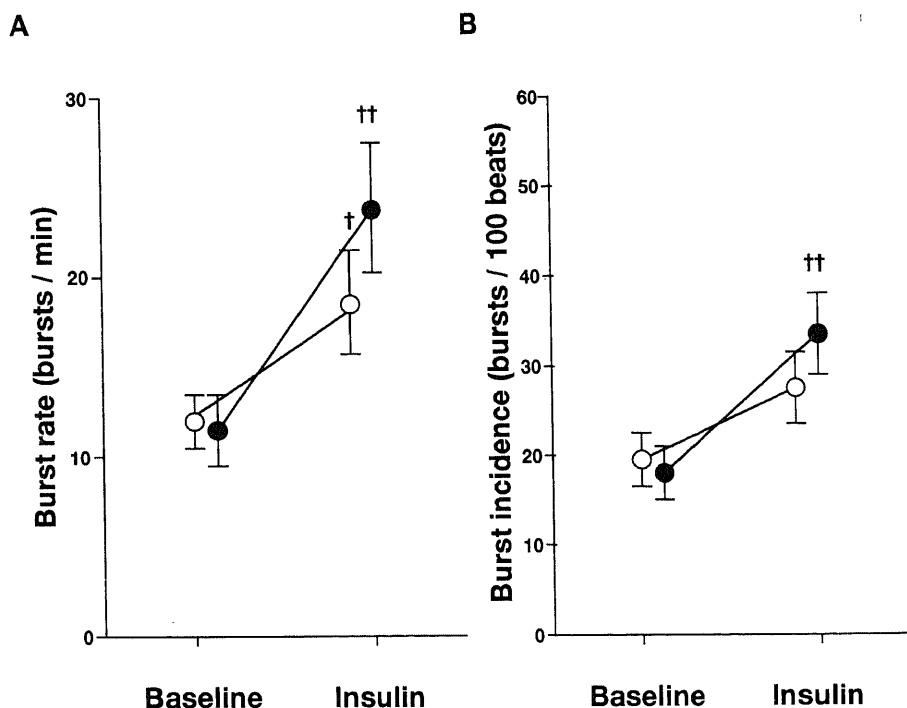


Fig. 4. Effects of insulin infusion on burst rate (A) and burst incidence (B) in subjects with a family history (●) and subjects with no family history (○). Each point represents the mean and vertical bars indicate \pm SEM. Statistical difference between baseline and insulin; [†] $p < 0.05$, ^{††} $p < 0.01$.

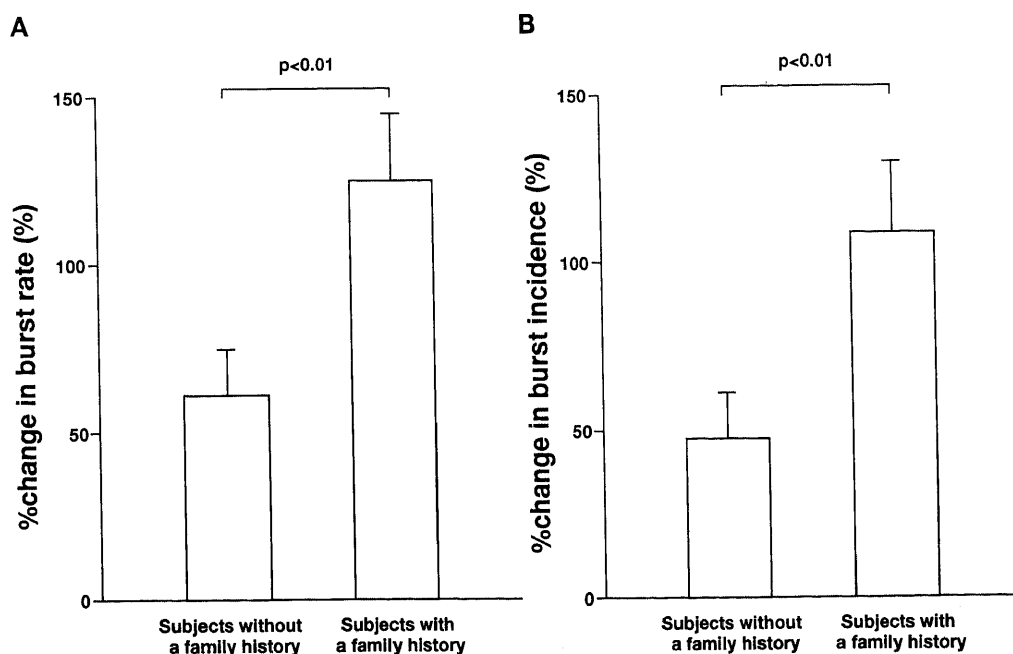


Fig. 5. Percent change in burst rate (A) and burst incidence (B) during insulin infusion in subjects with and without a family history of hypertension. Results are expressed as $\bar{x} \pm$ SEM.

($p < 0.01$).

Ⅲ. MSNA に及ぼすクランプの影響

MSNA に及ぼすインスリン注入の影響についての両群間での比較を表 3, 図 4 に示す. 安静時 BR には家族歴のある群, ない群で差はなかった. クランプにより BR は家族歴のある群で 11.5 ± 2.0 バースト/分から 23.8 ± 3.6 バースト/分へ, 家族歴のない群で 11.9 ± 1.6 バースト/分から 18.8 ± 3.0 バースト/分へいずれの群も有意に増加した (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$). BI

も安静時には両群間で差はなかった. クランプにより家族歴のある群では 18.1 ± 3.0 バースト/100心拍から 33.1 ± 4.4 バースト/100心拍に有意に増加した ($p < 0.01$) が, 家族歴のない群は 19.4 ± 2.9 バースト/100心拍から 27.0 ± 4.2 バースト/100心拍と有意な増加はみられなかった. 両群間でのクランプによる MSNA の増加率を比較すると, BR は家族歴のある群 $+126.4 \pm 19.6\%$, ない群 $+61.9 \pm 13.2\%$ で, BI は家族歴のある群 $+110.1 \pm 19.3\%$, ない群 $+47.9 \pm 12.3\%$ であり, いずれも高血圧

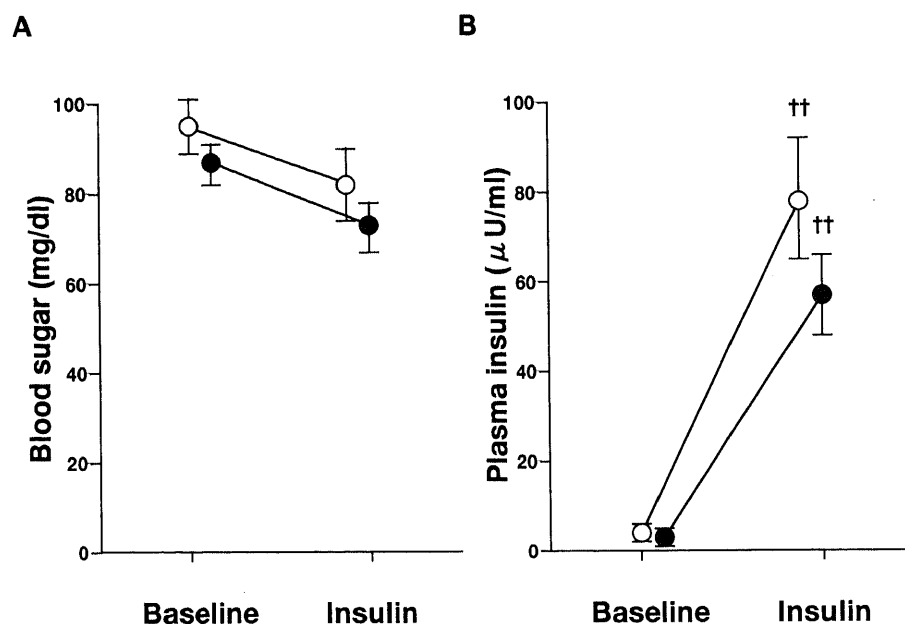


Fig. 6. Effects of insulin infusion on blood sugar (A) and plasma insulin level (B) in subjects with a family history (●) and subjects with no family history (○). Each point represents the mean and vertical bars indicate \pm SEM. Statistical difference between baseline and insulin; * $p < 0.01$.

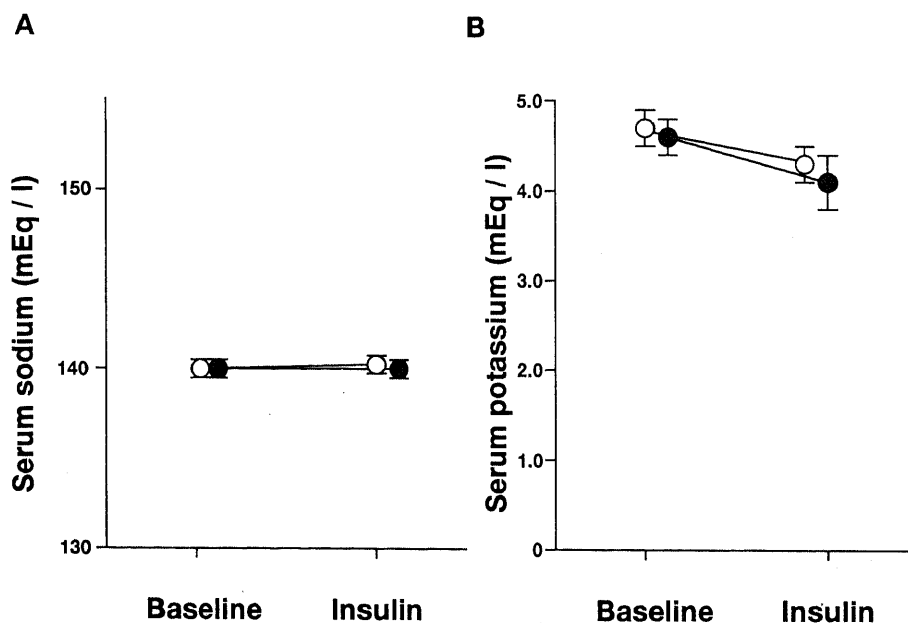


Fig. 7. Effects of insulin infusion on serum sodium (A) and serum potassium (B) in subjects with a family history (●) and subjects with no family history (○). Each point represents the mean and vertical bars indicate \pm SEM.

の家族歴のある群で有意に大であった(それぞれ $p<0.01$, 図5).

Ⅳ. クランプによる血糖、血漿インスリン濃度、電解質の変化

クランプ前後での血糖は、家族歴のある群 $86.5\pm4.4\text{mg/dl}$ から $72.6\pm5.3\text{mg/dl}$ へ、ない群 $95.1\pm6.4\text{mg/dl}$ から $81.9\pm7.9\text{mg/dl}$ へ両群とも減少傾向がみられたが、有意の差はなかった(表3, 図6). またクランプ中低血糖症状は全例にみられなかった. 空腹時血漿インスリン濃度は両群間に差はなかった. クランプにより血漿インスリン濃度は家族歴のある群で $56.6\pm9.0\mu\text{U/ml}$ へ、ない群で $78.4\pm13.8\mu\text{U/ml}$ へ有意に増加した(それぞれ $p<0.01$) が、いずれも生理的範囲内であった. またクランプ前後で血清ナトリウムおよびカリウムの有意な変化は両群ともみられなかった(図7).

考 察

インスリンが低血糖のない状態においても種々の心血管作用を示すことは古くより知られており、インスリン治療の副作用として検討されてきた³⁶⁾³⁷⁾. 一方、近年インスリン抵抗性、高インスリン血症と本態性高血圧との関連が注目され、高インスリン血症が高血圧発症の成因となる可能性が示唆されている¹¹⁾¹⁵⁾ が、結論は得られていない.

本態性高血圧とインスリン抵抗性、高インスリン血症との関連は、当初種々の疫学調査の成績から注目された. すなわち、肥満を伴わない本態性高血圧患者では高頻度にインスリン抵抗性がみられ⁴⁰⁾、降圧利尿薬や β 遮断薬により血圧を低下させてもインスリン抵抗性の改善がみられないこと⁹⁾が示された. さらに、高血圧の家族歴を有する非肥満正常血圧者では、家族歴のない正常血圧者に比較してインスリン抵抗性、高インスリン血症、脂質代謝異常がみられることが報告された^{7)~10)}. また、Sharma ら³⁸⁾は、食塩感受性のある正常血圧者は感受性のない正常血圧者に比較し、インスリン抵抗性を示すことを報告した. 今回の検討においても、空腹時血漿インスリン濃度、空腹時血糖には両群間で差はなかったが、M値で評価したインスリン感受性は高血圧の家族歴のある群でない群に比較し低下しており、これまでの成績と一致した. 一方、腎血管性高血圧ではインスリン抵抗性がみられないことが示された¹¹⁾¹²⁾. これらの疫学調査の成績は、本態性高血圧患者でみられるインスリン抵抗性、高インスリン血症は、血圧の上昇や肥満に伴ったものではなく、高血圧の素因をもった者では正常血圧の時からすでにみられることを示しており、インスリン抵抗性、高インスリン血症が本態性高血圧発症に関与することを示唆している. インスリン抵抗性、高インスリン血症が高血圧発症に関与していることを支持する成績としては、糖尿病を伴った高血圧患者で、インスリン投与量の減量により血圧が低下すること³⁹⁾、インスリン抵抗性を改善するメトフォルミン⁴⁰⁾や硫酸パナディール⁴¹⁾の投与により血圧の低下や高血圧の発症を予防できることが報告された. また、ラットの実験において、慢性のインスリン投与により血圧が上昇すること⁴²⁾、フルクトースの豊富な食餌を与えたラットではインスリン抵抗性、高インスリン血症と同時に血圧の上昇がみられ⁴³⁾、この血圧の上昇は膵臓 β 細胞からのインスリン分泌を抑制するソマトスタチンアナログの投与により抑制されることが示された⁴⁴⁾. これらのヒトやラットにおける成績は、インスリン抵抗性、高インスリン血症動物を作成したり、インスリンを慢性投与することにより血圧を上昇させるこ

とができ、逆にインスリン感受性を改善したりインスリンを減量することにより血圧が低下することを示しており、インスリン抵抗性、高インスリン血症が血圧の上昇に深く関与していることを支持している.

一方、インスリン抵抗性、高インスリン血症が本態性高血圧の発症に関与しないとの成績も多くみられる. ヒトにおける検討では、クランプによる急性の高インスリン血症に対し、正常血圧者¹⁹⁾²⁰⁾、境界型高血圧患者²⁰⁾のいずれにおいても昇圧はみられていない. 今回の検討においても、高血圧の家族歴のある群、ない群とも高インスリン血症に対し血圧は不変であった. 少なくともヒトにおいては、急性の高インスリン血症に対し正常血圧者、高血圧の素因のある正常血圧者、境界型高血圧患者のいずれにおいても昇圧反応は示さないものと思われる. また、高インスリン血症が改善することにより血圧が低下するかどうかについては、膵島細胞腺腫患者の腫瘍摘出術前後での血圧変化が検討されている⁴⁵⁾⁴⁶⁾. 腫瘍摘出により空腹時血漿インスリン濃度は著明に低下したにもかかわらず血圧に変化はみられず、血漿インスリン濃度の変化と血圧の変化の間にも明らかな関係はなく、正常血圧者における血圧調節にインスリンは関与していないことを示唆する成績であった. 動物実験においては、Brands ら²⁵⁾がイヌを用い7日間の高インスリン血症を作成し、血行動態の変化を観察した. その結果、尿中ナトリウム排泄量の減少、心拍出量の増加を認めたが、全末梢血管抵抗は減少し血圧はむしろ低下した. さらに彼らは、イヌを対象に6週間の高脂肪食を摂取させ、肥満、インスリン抵抗性を作成し、その後7日間インスリンの持続注入を行った²⁶⁾. しかし、肥満、インスリン抵抗性をもったイヌにおいても、インスリン注入による血圧の上昇はみられなかった. これらの成績はイヌやヒトにおいては7日間程度の比較的短期間の高インスリン血症では血圧の上昇がみられないことを示しており、高血圧発症に関するインスリン仮説に対して反論する成績となっている.

疫学的調査におけるインスリン抵抗性、高インスリン血症と本態性高血圧との密接な関連にもかかわらず、イヌやヒトを用いた実験的検討においてその証明が困難な大きな理由はインスリンが心血管系に種々の作用をもつためと思われる. すなわち、昇圧方向へのインスリンの作用としては腎の尿細管におけるナトリウムと水の再吸収促進作用¹⁶⁾¹⁷⁾²⁵⁾、交感神経刺激作用^{18)~39)}および血管平滑筋の増殖による血管肥大²¹⁾²²⁾が示されている. 一方、インスリンにはもう一つの重要な心血管作用として血管拡張作用が、動物²⁶⁾⁴⁵⁾およびヒト¹⁹⁾³⁶⁾⁴⁶⁾において報告されている. したがって、正常なヒトにインスリンを急性投与した場合は、インスリンの交感神経刺激作用や腎におけるナトリウム再吸収促進作用は血管拡張作用により相殺され血圧には影響を及ぼさない可能性が考えられる¹⁹⁾. 近年、肥満高血圧患者の病態が徐々に明らかにされつつあるが、本態性高血圧とインスリン抵抗性、高インスリン血症との関連を考える上での興味ある報告がいくつかみられる. 肥満者や肥満動物では筋交感神経活動の増加^{47)~49)}や尿中ノルエピネフリンの増加⁵⁰⁾がみられ、肥満、特に中心性肥満が交感神経活動の重要な規定因子とされ、その機序としてインスリンの関与が想定されている. 一方、肥満正常血圧者および肥満高血圧患者ではインスリンの骨格筋におけるグルコース摂取の障害のみならず、血管拡張作用にも障害があることが報告され^{29)~31)}、注目される. この血管拡張作用の障害の程度は血圧および体格指数と強い相関がみられ³⁰⁾、肥満高血

圧患者の末梢血管抵抗増加には、交感神経活動亢進とインスリンの血管拡張作用の障害が関与していることが示唆されている。これらの成績より、本態性高血圧患者でもインスリンによる血管拡張反応が障害され、さらに交感神経活動が過剰に亢進し、高インスリン血症が昇圧的に作用する可能性がある¹⁵⁾。

そこで今回、高血圧の素因のある正常血圧者では、素因のない正常血圧者と比較してインスリンに対する神経血管反応が異なり、素因のあるヒトではインスリンに対する過剰な交感神経反応と血管拡張反応の障害がみられ、高インスリン血症がヒトにおいても高血圧発症に関与するとの仮説をたて検討を行った。その結果、高血圧の家族歴のある正常血圧者ですでにインスリン抵抗性がみられ、さらにクランプによる生理的範囲内での高インスリン血症に対し、MSNA で評価した交感神経反応が過度に亢進し、下腿血管抵抗で評価した血管拡張反応に障害がみられ、仮説と一致した成績が得られた。また今回対象とした高血圧家族歴のある群とない群の間では、年齢、安静時血圧、体格指数で評価した肥満度、安静時交感神経活動には差はみられなかった。したがって、家族歴のある群でみられたインスリンに対する交感神経反応の亢進や血管拡張反応の障害は、加齢、血圧の上昇、肥満や安静時交感神経活動亢進による二次的なものではなく、遺伝的因子の関与が示唆された。

今回の検討では、交感神経活動の評価は骨格筋への交感神経節後線維の活動、すなわち MSNA を用いた。MSNA は皮膚交感神経と異なり、心拍同期性、呼吸変動性を示し、圧受容体に制御された交感神経活動である³⁰⁾。またバルサルバ手技のストレイン時に増加し、頭部挙上ティルティングや等尺性運動負荷により増加することから、血圧調節に密接に関連した交感神経活動とされ³¹⁾、近年高血圧や心不全などの循環調節における交感神経機能の評価に広く用いられている。インスリン抵抗性、高インスリン血症の研究においても、インスリン抵抗性に関与する主要臓器が骨格筋であり、MSNA を用いた検討が多くみられる¹⁹⁾²⁰⁾²⁴⁾。したがって、インスリン抵抗性、高インスリン血症、交感神経活動と高血圧の関連を検討する場合には、交感神経活動の評価法として MSNA を用いるのは妥当と思われる。

高血圧の素因を有するヒトでのインスリンに対する血管拡張反応の障害の機序はまったく明かではないが、血管自体の反応性の変化や中枢での変化が考えられる。血管反応性の変化については、Baron ら³²⁾は健常者および肥満高血圧患者にクランプを行い生理的高インスリン血症状態とし、種々の濃度のノルエピネフリンを静注した。その結果ノルエピネフリンの容量-圧曲線は健常者ではインスリンにより右方に偏位し反応性の低下がみられたが、肥満高血圧患者ではインスリンによるノルエピネフリンの昇圧反応の抑制がみられず、肥満高血圧患者ではインスリンの血管反応性に障害がある可能性を示唆した。Feldman ら³³⁾は、正常血圧者ではフェニレフリンであらかじめ収縮させた静脈をインスリンは容量依存性に拡張させたが、高血圧患者ではこの反応が著しく障害されており、この障害の強度は血圧、体格指数に相関したと報告した。さらに Laakso ら²⁹⁾は下肢動静脈にカテーテルを挿入し、熱希釈法にて下肢血流量を算定し、動静脈間の血糖値の差と血流量を乗じた値を下肢グルコース利用率とした。クランプにて種々の濃度の高インスリン血症を作り、インスリン濃度と下肢グルコース利用率の容量-反応曲線を作成し、健常者と肥満高血圧患者間で比較を行

った。肥満高血圧患者では健常者と同程度のインスリンによる血流増加作用が得られるために、健常者の約4倍の血中インスリン濃度が必要であり、全身でのグルコース利用率が下肢血流量との相関を示した。このことから彼らは、組織でのグルコースの酸化が組織血流の調節因子である可能性を示唆し、肥満高血圧患者ではインスリン抵抗性が組織でのグルコース利用率を低下させ、血流の低下を引き起こしている可能性がある旨指摘した。このように肥満高血圧患者や高血圧患者でみられるインスリンの血管拡張作用の障害には、グルコースに対するインスリン抵抗性自体、血管壁のインスリン感受性低下、収縮物質に対する血管反応性の違いなどが関与する可能性が考えられているが、一定の見解は得られていない。中枢を介する血管拡張の障害については、正常血圧者の高インスリン血症による交感神経活動亢進と血管拡張がデキサメサゾンにより抑制されることが報告され⁵⁰⁾、注目される。この点については後述するが、インスリンが中枢を介しどのような機序で血管を拡張させるかも明かではなく、今後の問題と思われる。高血圧家族歴のある正常血圧者でみられたインスリンの血管拡張作用の障害の機序に関する検討は全くなく、今後の検討が必要であろう。

インスリンによる交感神経活動亢進の機序としては、血糖の低下に伴ったもの、インスリンによる血管拡張作用の二次的な反射性交感神経活動亢進、さらに中枢神経系を介する機序などが想定されている。このうち低血糖に伴う変化の可能性については、今回の検討も含め、クランプにて血糖の値をほぼ一定に保った状態でも交感神経活動の亢進がみられることより、それのみではインスリンの交感神経活動亢進は説明できない。一方、Anderson ら¹⁹⁾はクランプを用いた MSNA の検討にて、血管拡張に伴う血圧低下と MSNA の亢進とが時間的に平行しないこと、比較的低容量のインスリンにてクランプを行い血圧に変化がなかった場合でも MSNA の増加がみられたこと、ニトロプルシドにてインスリンと同程度まで血圧を下げた場合にはインスリンに比べ交感神経活動の増加が小さかったことから、インスリンによる交感神経活動の亢進が血管拡張作用の二次的反射のみでは説明できないことを報告した。Lembo ら⁵¹⁾は本態性高血圧患者ではインスリンの静注にて筋交感神経活動の亢進が認められたが、インスリン動注では筋交感神経活動の亢進はみられず、インスリンの交感神経活動亢進には中枢神経系を介した機序が関与している可能性を示した。さらに Anderson ら¹⁹⁾は脳室内インスリン注入が脳内カテコラミン代謝を強めること、全身投与では血圧を変化させない濃度のインスリンを頸動脈内に注入することで昇圧反応がみられることから、インスリンの交感神経への作用は中枢神経系と圧受容体反射系が関与するのではないかと推論した。これらのヒトおよび動物実験の成績は、インスリンが中枢に作用し交感神経活動を亢進させることを示している。したがって今回の検討でみられた高血圧の家族歴のある正常血圧者でのインスリンの交感神経刺激作用の亢進は、中枢におけるインスリンに対する反応性の違いによりもたらされた可能性がある。この点に関し、Scherrer ら⁵²⁾はヒトにおいてインスリンによる交感神経活動亢進と血管拡張反応が、デキサメサゾン投与で抑制されたことを報告した。インスリンは中枢において食物摂取の調節を行っており⁵³⁾、このインスリンの作用にコルチコトロピン放出因子やニューロペプチド Y が関与していることが示されている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。Scherrer らの報告は、これらのペプチドや神経伝達物質がデキサメサゾンによ

り抑制されたことにより、インスリンの交感神経作用と血管作用が消失したことを示しており、インスリンの心血管作用における中枢の重要性を示唆している。今回の検討では、高血圧の家族歴のある群でインスリンに対する交感神経反応と血管反応が同時に異常を示しており、インスリンに対する中枢での反応が高血圧の家族歴のある群では家族歴のない群と異なっているために、二つの反応がともに異常を示した可能性がある。この点については今後遺伝素因のある高血圧動物を用い検討する必要があると思われる。

一方、インスリン抵抗性、高インスリン血症と高血圧の関係について、インスリン抵抗性が高血圧や交感神経系の賦活化によりもたらされるとの主張がみられる。Amerena ら⁵⁷⁾は Tecumseh 村の疫学調査において、純粋な収縮亢進型 (hyperkinetic) 境界型高血圧の冠動脈危険因子の検討を行い、収縮亢進型境界型高血圧患者では、体重の増加がないにもかかわらず有意な中性脂肪と血漿インスリン濃度の上昇がみられ、インスリン抵抗性を示した。また、心肺圧受容体刺激による反射性交感神経活動亢進により急性のインスリン抵抗性が出現することが報告されている⁵⁸⁾。交感神経機能亢進によりインスリン抵抗性がもたらされる機序としては、エピネフリンによる β 交感神経刺激により、受容体を介したインスリン抵抗性がもたらされることが報告されている⁵⁹⁾。また慢性の交感神経刺激は、骨格筋においてインスリン感受性を示す緩徐収縮 (slow twitch) 繊維からインスリン抵抗性を示す急速収縮 (fast twitch) 繊維への変化を起こすことが示されている⁶⁰⁾。また、境界型高血圧ですでに毛細血管の減少がみられることが報告されており⁶¹⁾、微小循環の障害による骨格筋への血流の低下もインスリン抵抗性に関与している^{62,63)}。今回の対象とした症例では、家族歴のある群とない群で安静時心拍数や安静時 MSNA に差はみられず、交感神経活動亢進の関与は少ないものと思われる。

今回の検討では、高血圧の家族歴のある群でインスリン抵抗性を示すとともに、インスリンに対する交感神経反応の亢進と血管拡張反応の障害がみられたが、クランプにより血圧は不変であった。今回は骨格筋以外の血管床は検討していないが、いずれかの血管床が代償したために血圧の上昇がみられなかったものと思われる。しかし、インスリン抵抗性や過剰な交感神経反応が長期間続くことによりさらに血管の肥大がもたらされ、高血圧発症に関与する可能性は十分あるものと思われる。この点に関し、近年インスリン抵抗性を示した非肥満正常血圧者の長期追跡調査の結果が報告されている。Tsuruta ら⁶⁴⁾は福岡県田主丸町での11年間の大規模追跡調査の結果、空腹時高インスリン血症は非肥満、非糖尿病の成人において、高血圧発症と有意の相関がみられたことを報告した。また Lissner ら⁶⁵⁾は成人女性において、空腹時血漿インスリン濃度と血圧の経年変化、高血圧発症との相関を調査した。その結果、空腹時血中インスリン濃度と拡張期血圧の上昇、高血圧の発症との間には強い相関がみられ、空腹時血漿インスリン濃度は高血圧発症の独立した予測因子であると結論した。さらに Skarfors ら⁶⁶⁾は大規模追跡調査の結果、高血圧発症の危険因子として、調査開始時の血圧値、調査期間内の体格指数の変化、高血圧の遺伝歴、およびグルコース負荷試験での空腹時および負荷後の血漿インスリン濃度の4つが高血圧発症の危険因子と報告した。これらの疫学調査は高血圧の家族歴のある正常血圧者でみられたインスリン抵抗性、インスリンに対する交感神経反応や血管拡張反応の異

常が高血圧発症に関与する可能性を支持する成績と思われる。

今回の検討では、高血圧家族歴のある正常血圧者でインスリンの交感神経反応の亢進と血管拡張反応の障害がみられ、インスリン抵抗性、高インスリン血症が高血圧発症に関与する可能性が示唆された。しかしインスリンに対する交感神経系や血管の異常反応の機序は明らかではなく、またこれらの症例が将来高血圧を発症するか否かも不明である。これらの点につき今後さらに検討する必要があると思われる。

結 論

高インスリン血症が本態性高血圧症発症に関与するかどうかを明らかにするため、若年正常血圧者を対象に高インスリン血症に対する交感神経反応と末梢血管反応を高血圧の素因の有無により比較検討し、以下の結論を得た。

1. 安静時収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、下腿血流量、下腿血管抵抗、筋交感神経活動には家族歴のある群とない群との間でいずれも有意差はなかった。
2. 空腹時血糖、空腹時血漿インスリン濃度には両群間で差はなかったが、家族歴のある群ではクランプ時のM値は有意な低下がみられ、インスリン抵抗性を示した。
3. クランプにて両群とも心拍数の増加がみられたが、収縮期血圧と拡張期血圧は両群とも増加しなかった。
4. クランプにて両群とも下腿血流量の増加と下腿血管抵抗の低下がみられたが、下腿血管抵抗の減少の程度は家族歴のある群でない群より有意に低下していた。
5. クランプにて両群とも筋交感神経活動の亢進がみられたが、筋交感神経活動の増加率は家族歴のある群でない群より有意に大であった。

以上より高血圧の家族歴を有する若年健康者では家族歴のない若年健康者に比べ、インスリンの交感神経作用は亢進し、インスリンによる血管拡張作用は障害されていた。これらの結果は高インスリン血症が本態性高血圧症発症の成因の一つとなる可能性を示唆する。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜った恩師金沢大学医学部内科学第一講座小林健一教授に深甚の謝意を表します。また終始御指導、御教示をいただいた金沢大学医学部保健学科高田重男教授、阪上 学講師および金沢大学第一内科循環器班の諸先生方から感謝いたします。

なお本論文の要旨は第59回日本循環器学会学術集会 (1995年4月、名古屋)、第16回国際高血圧会議 (1996年6月、グラスゴー) において発表された。

文 献

- 1) Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Eng J Med* 334: 374-381, 1996
- 2) Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 7: 702-706, 1985
- 3) Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 1302-1304, 1986
- 4) Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA,

- Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317: 350-357, 1987
- 5) Nilsson PM, Lind L, Andersson P-E, Hänni A, Berne C, Baron J, Lithell HO. On the use of ambulatory blood pressure recordings and insulin sensitivity measurements in support of the insulin- hypertension hypothesis. *J Hypertens* 12: 965-969, 1994
 - 6) Shen D-C, Shieh S-M, Fuh MM-T, Wu D-A, Chen Y-DI, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated- glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 580-583, 1988
 - 7) Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, Heynen G. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 91: 589-596, 1991
 - 8) Facchini F, Chen Y-DI, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 5: 694-699, 1992
 - 9) Allemann Y, Horber FF, Colombo M, Ferrari P, Shaw S, Jaeger P, Weidmann P. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *Lancet* 341: 327-331, 1993
 - 10) Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, Nakamura M, Otsuka K, Saruta T. Impaired insulin sensitivity in young, lean normotensive offspring of essential hypertensives: Possible role of disturbed calcium metabolism. *J Hypertens* 11: 421-426, 1993
 - 11) Marigliano A, Tedde R, Sechi LA, Pala A, Pisanu G, Pacifico A. Insulinemia and blood pressure. Relationships in patients with primary and secondary hypertension, and with or without glucose metabolism impairment. *Am J Hypertens* 3: 521-526, 1990
 - 12) Shamiss A, Carroll J, Rosenthal T. Insulin resistance in secondary hypertension. *Am J Hypertens* 5: 26-28, 1992
 - 13) Hwang I-S, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 10: 512-516, 1987
 - 14) Reaven GM, Ho H, Hoffmann BB. Somatostatin inhibition of fructose-induced hypertension. *Hypertension* 14: 117-120, 1989
 - 15) Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 21: 136-141, 1993
 - 16) DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia* 21: 165-171, 1981
 - 17) Endre T, Mattiasson I, Berglund G, Hulthén UL. Insulin and renal sodium retention in hypertension- prone men. *Hypertension* 23: 313-319, 1994
 - 18) Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 30: 219-225, 1981
 - 19) Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 87: 2246-2252, 1991
 - 20) Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjemdahl P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia* 35: 873-879, 1992
 - 21) Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 36: 319-327, 1975
 - 22) King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulinlike growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 75: 1028-1036, 1985
 - 23) Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 21: 129-135, 1993
 - 24) Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 19: 621-627, 1992
 - 25) Brands MW, Mizelle HL, Gaillard CA, Hildebrandt DA, Hall JE. The hemodynamic response to chronic hyperinsulinemia in conscious dogs. *Am J Hypertens* 4: 164-168, 1991
 - 26) Hall JE, Brands MW, Zappe DH, Dixon WN, Mizelle HL, Reinhart GA, Hildebrandt DA. Hemodynamic and renal responses to chronic hyperinsulinemia in obese, insulin-resistant dogs. *Hypertension* 25: 994-1002, 1995
 - 27) Yamamoto M, Takata S, Yagi S, Iwase N, Kiyokawa H, Noto Y, Ikeda T, Hattori N. Effects of insulin on pressor responsiveness and baroreflex function in diabetes mellitus. *Jpn Circ J* 50: 943-948, 1986
 - 28) Yagi S, Takata S, Kiyokawa H, Yamamoto M, Noto Y, Ikeda T, Hattori N. Effects of insulin on vasoconstrictive responses to norepinephrine and angiotensin II in rabbit femoral artery and vein. *Diabetes* 37: 1064-1067, 1988
 - 29) Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 85: 1844-1852, 1990
 - 30) Feldman RD, Bierbrier GS. Insulin-mediated vasodilation: Impairment with increased blood pressure and body mass. *Lancet* 342: 707-709, 1993
 - 31) Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest* 93: 2365-2371, 1994
 - 32) Mason DT, Braunwald E. A simplified plethysmographic system for the measurement of systemic arterial pressure and peripheral blood flow. *Am Heart J* 64: 796-804, 1962
 - 33) Delius W, Hagbarth K-E, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 84: 65-81, 1972
 - 34) Delius W, Hagbarth K-E, Hongell A, Wallin BG. Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human muscle

nerves. *Acta Physiol Scand* 84: 82-94, 1972

- 35) DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: E214-E223, 1979
- 36) Miles DW, Hayter CJ. The effect of intravenous insulin on the circulatory responses to tilting in normal and diabetic subjects with special reference to baroreceptor reflex block and atypical hypoglycaemic reactions. *Clin Sci* 34: 419-430, 1968
- 37) Page MM, Watkins PJ. Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 25: 90-95, 1976
- 38) Sharma AM, Schorr U, Distler A. Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. *Hypertension* 21: 273-279, 1993
- 39) Tedde R, Sechi LA, Marigliano A, Pala A, Scano L. Antihypertensive effect of insulin reduction in diabetic-hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2: 163-170, 1989
- 40) Verma S, Bhanot S, McNeill JH. Metformin decreases plasma insulin levels and systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 267: H1250-H1253, 1994
- 41) Bhanot S, McNeill JH, Bryer-Ash M. Vanadyl sulfate prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension in rats. *Hypertension* 23: 308-312, 1994
- 42) Meehan WP, Buchanan TA, Hsueh W. Chronic insulin administration elevates blood pressure in rats. *Hypertension* 23(part 2): 1012-1017, 1994
- 43) Tsutsu N, Nunoi K, Kodama T, Nomiyama R, Iwase M, Fujishima M. Lack of association between blood pressure and insulin in patients with insulinoma. *J Hypertens* 8: 479-482, 1990
- 44) Sawicki PT, Heinemann L, Starke A, Berger M. Hyperinsulinaemia is not linked with blood pressure elevation in patients with insulinoma. *Diabetologia* 35: 649-652, 1992
- 45) Downing SE, Lee JC, Matisoff DN. Coronary blood flow in the diabetic lamb with metabolic acidosis. *Am J Physiol* 238: H263-H268, 1980
- 46) Rogers WJ, Russell RO Jr, Mcdaniel HG, Rackley CE. Acute effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial substrates, coronary blood flow and oxygen consumption in man. *Am J Cardiol* 40: 421-428, 1977
- 47) Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jéquier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation* 89: 2634-2640, 1994
- 48) Andersson B, Elam M, Wallin BG, Björntorp P, Andersson OK. Effect of energy-restricted diet on sympathetic muscle nerve activity in obese women. *Hypertension* 18: 783-789, 1991
- 49) Morgan DA, Anderson EA, Mark AL. Renal sympathetic nerve activity is increased in obese Zucker rats. *Hypertension* 25(part 2): 834-838, 1995
- 50) Triosi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 17: 669-677, 1991
- 51) Baron AD, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Henry DP, Steinberg HO. Interactions between insulin and norepinephrine on blood pressure and insulin sensitivity. Studies in lean and obese man. *J Clin Invest* 93: 2453-2462, 1994
- 52) Scherrer U, Vollenweider P, Randin D, Jéquier E, Nicod P, Tappy L. Suppression of insulin-induced sympathetic activation and vasodilation by dexamethasone in humans. *Circulation* 88: 388-394, 1993
- 53) Lembo G, Napoli R, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Volpe M, Trimarco B, Saccà L. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 90: 24-29, 1992
- 54) Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte DT. Insulin in the brain: A hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 13: 387-414, 1992
- 55) Kurosawa M, Sato A, Swenson R, Takahashi Y. Sympathoadrenal medullary function in response to intracerebroventricular injected corticotropin-releasing factor in anesthetized rats. *Brain Res* 367: 250-257, 1985
- 56) Overton J, Fisher L. Central nervous system actions of corticotropin-releasing factor on cardiovascular function in the absence of locomotor activity. *Regul Pept* 25: 315-324, 1989
- 57) Amerena J, Julius S. The role of the autonomic nervous system in hypertension. *Hypertens Res* 18: 99-110, 1995
- 58) Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension* 21: 618-623, 1993
- 59) Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 65: 717-721, 1980
- 60) Zeman RJ, Lundemann R, Easton TG. Slow to fast alterations in skeletal muscle fibers caused by clenbuterol, a β_2 -receptor agonist. *Am J Physiol* 254: E726-E732, 1988
- 61) Sullivan JM, Prewitt RL, Josephs JA. Attenuation of the microcirculation in young patients with high-output borderline hypertension. *Hypertension* 5: 844-851, 1983
- 62) Julius S, Jamerson K. Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension: The 'chicken-and-egg' question. *J Hypertens* 12: 495-502, 1994
- 63) Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Shahab ST, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 9: 983-986, 1991
- 64) Tsuruta M, Hashimoto R, Adachi H, Imaizumi T, Nomura G. Hyperinsulinemia as a predictor of hypertension: An 11-year follow-up study in Japan. *J Hypertens* 14: 483-488, 1996
- 65) Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, Kristjansson K, Wedel H. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension* 20: 797-801, 1992
- 66) Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: A 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens* 9: 217-223, 1991

Effects of Hyperinsulinemia on Sympathetic Nerve Activity and Vascular Resistance in Normotensive Young Subjects with a Family History of Essential Hypertension Motohiro Yamada, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., **105**, 807—818 (1996)

Key words family history, hypertension, hyperinsulinemia, sympathetic nerve activity, vasodilator action

Abstract

To clarify whether hyperinsulinemia contributes to the development of hypertension or not, the effects of hyperinsulinemia on muscle sympathetic nerve activity and calf vascular resistance were examined in 13 normotensive subjects with a family history of hypertension (21.8 ± 0.9 years) and 16 normotensive subjects with no family history (20.6 ± 0.4 years). Hyperinsulinemia was made using euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. Electrocardiogram was continuously monitored. Calf blood flow was measured using a strain-gauge plethysmograph and calf vascular resistance was calculated. Muscle sympathetic nerve activity was measured using microneurography from the peroneal nerve and nerve traffic was expressed as burst per minute (burst rate, BR) and as burst per 100 heart beats (burst incidence, BI). The resting blood pressure, HR, CVR, BR, BI, blood sugar and plasma insulin showed no difference between the two groups. During insulin infusion, plasma insulin rose to $57 \pm 9 \mu\text{U/ml}$ in subjects with a family history and to $78 \pm 14 \mu\text{U/ml}$ in subjects with no family history. Euglycemic clamp significantly increased HR, but did not alter blood pressure in either group. During insulin infusion, CVR was significantly decreased only in subjects without a family history ($p < 0.01$), and % reduction of CVR in subjects with a family history was $20 \pm 5\%$, which was significantly lower than that in subjects without a family history ($41 \pm 5\%$, $p < 0.01$). BR was significantly increased in subjects with and without a family history ($p < 0.01$, $p < 0.05$, respectively), and BI was increased only in subjects with a family history ($p < 0.01$). Percent increase of BR and BI in subjects with a family history were $126 \pm 20\%$ and $110 \pm 19\%$, which were significantly greater than those in subjects without family history ($62 \pm 13\%$, $p < 0.01$ in BR; $48 \pm 12\%$, $p < 0.01$ in BI). M value in subjects with a family history was significantly lower than that in subjects without family history ($353 \pm 48 \text{ mg/m}^2/\text{min}$ vs $535 \pm 90 \text{ mg/m}^2/\text{min}$, $p < 0.05$). These results suggest that in young normotensive subjects with a genetic predisposition to hypertension, hyperinsulinemia produces augmented sympathetic nerve response and impaired vasodilating response, which might contribute to the development of essential hypertension.